

11205 23
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
LUIS MENDEZ
CMN

COMPORTAMIENTO DE LOS CRITERIOS
INDIRECTOS DE REPERFUSION
EN PACIENTES TROMBOLIZADOS
POR INFARTO MIOCARDICO Y SU
CORRELACION CON CATETERISMO

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CARDIOLOGO
PRESENTA:

Dr. Nelson Figueroa Moncaleano

Aesor: DR. RICARDO JAUREGUI A.

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

	PAG.
OBJETIVOS	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
HIPOTESIS	34
MATERIAL Y METODOS	35
DEFINICION DE VARIABLES	37
ANALISIS ESTADISTICO	39
RESULTADOS	40
DISCUSION	43
CONCLUSIONES	50
ANEXOS	52
BIBLIOGRAFIA	62

OBJETIVOS

a) Generales:

- 1.- Evaluar el comportamiento real que tuvieron los signos indirectos de reperfusión en los pacientes trombolizados entre 1987 y 1991.
- 2.- Valorar si la presencia de positividad en los tres parámetros (ST, Creatinfosfoquinasa y arritmias) se corresponde con los hallazgos en el cateterismo de los pacientes, con especial atención en la permeabilidad de la arteria involucrada con el infarto y la movilidad de la zona.
- 3.- Tratar de, a través del análisis de estos parámetros, optimizarlos a fin de identificar los pacientes que son susceptibles o candidatos a estudios posteriores invasivos.

b) Específicos:

- 1.- Evaluar si el descenso del segmento ST mayor o igual al 50% a los 90 minutos post-trombolisis puede considerarse como criterio indirecto de reperfusión a la luz del estudio hemodinámico.
- 2.- Valorar la magnitud y rapidez temporal de presentación del pico máximo de Creatinfosfoquinasa en los pacientes trombolizados, la velocidad de su descenso y si la presencia del máximo pico en las primeras doce horas con

disminución rápida de las cifras puede ser considerado como criterio indirecto de reperfusión.

- 3.- Identificar el tipo de arritmias que se presentaron, su correlación con el tipo de infarto y específicamente, la de Ritmo idioventricular acelerado o de bradicardia sinusal como índices indirectos de reperfusión.
- 4.- Establecer la relación entre la presencia o no de alteraciones en la movilidad segmentaria en el estudio hemodinámico con la positividad de los criterios indirectos.
- 5.- Evaluar la relación de la permeabilidad o no de la arteria relacionada con respecto a la positividad o no de los criterios indirectos.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El manejo del Infarto Miocárdico, desde hace más de una década, se ha visto marcado por los esfuerzos cada vez más amplios de incidir en el curso de los eventos fisiopatológicos, que tiene su inicio, en las horas precedentes con la oclusión coronaria, provocando el desabasto de sustratos metabólicos a la célula, y generando una serie de eventos que culminan con la muerte celular, la necrosis del músculo con la consecuente pérdida de contractilidad, limitación en la capacidad funcional del paciente, merma en su supervivencia o en otros casos, con el deceso, debido a las complicaciones eléctricas, mecánicas o estructurales.

Los trabajos realizados con el fin de esclarecer la cascada de eventos que concluyen en el Infarto Miocárdico, mostraron que en el 85-90% de los pacientes que los sufrían, presentaban trombosis coronaria (1,2,3) y este era el elemento final que desencadenaba el proceso en la mayoría de casos de Infarto, obviamente participan otros elementos que se imbrican: defectos en la íntima, activación plaquetaria, el espasmo coronario y la trombosis coronaria (4).

La incidencia sobre este proceso que conducía al Infarto, se vio signada por el uso de dos métodos que perseguían cada uno por vía distinta, el reestablecer la permeabilidad coronaria, limitar el daño isquémico, preservar la función miocárdica, aumentar la supervivencia de los pacientes. Estos métodos son la Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea y el manejo Trombolítico del

Infarto Miocárdico.

Respecto a la Trombosis, existen en la literatura reportes que nos hablan de un extenso esudriñar en estos aspectos.

El Dr. Irvin Wright, fué el primer Cardiólogo Clínico que usó la terapia anticoagulante en el tratamiento del Infarto miocárdico; hizo un estudio con heparina y dicumarol en 800 pacientes divididos en dos grupos, uno de los cuales recibió heparina y posteriormente Dicumarol por 30 días; obtuvo resultados espectaculares mostrando que la heparina y el Dicumarol, disminuían dramáticamente el tromboemolismo y disminuían la mortalidad (6).

Dos años después, la Asociación Americana de Cardiología, hizo dos recomendaciones:

- 1.- La terapia anticoagulante, deberá ser usada en todos los casos de trombosis coronaria con Infarto Miocárdico, a menos que existan contraindicaciones definitivas.
- 2.- En ausencia de otros estados hemorrágicos, los riesgos de hemorragia debida al anticoagulante no son contraindicación suficiente para su uso en el tratamiento de la oclusión coronaria, ya que hay facilidades para su adecuado control.

Posteriormente, hubo muchas controversias entorno al uso de la Heparina; emergieron nuevas teorías sobre la trombosis, las cuales giraron entre un énfasis en la trombosis coronaria debida a un coágulo como la primera causa del Infarto, a un mayor énfasis sobre las plaquetas como agentes primarios, dejando al coágulo

como asunto secundario. Luego se inició una era de estudios para valorar el uso de Ácido Acetil-Salicílico en la prevención de Infarto. Después de que DeWood en 1960 publicara su trabajo acerca de la prevalencia de oclusión total coronaria durante las primeras horas del infarto, mediante coronariografía temprana que mostró que los vasos ocluidos tenían trombos frescos, apareció entonces la atención hacia la Terapia Fibrinolítica.

La década pasada, presencié la rápida evolución de una imprevista formación de nuevos agentes fibrinolíticos y el redescubrimiento del uso de otros más viejos, como la Estreptoquinasa, la cual fue liberada por la Food And Drugs Administration, para su uso en el Infarto Miocárdico en 1982 (4).

Se realizan a partir de entonces, los grandes estudios multicéntricos para evaluar distintos aspectos de los trombolíticos y de la terapia fibrinolítica:

- 1980: Estudios de DeWood y cols. (2)
- 1984: Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasinelli Infarto Miocardico. GISSI. (7)
- 1985: The thrombolysis in Myocardial Infarction. TIMI (8)
- 1986: GISSI - final - (7)
- 1987: International Study of Infarct Survival. ISIS (9)
- 1988: GISSI - 2 - (10)
- 1988: AFSAC Intervention Mortality Study. AIMS (11)
- 1988: Second International Study of Infarct Survival. ISIS - 2 - (12)
- 1989: TIMI - 2 - (13)

1990: GUSTO: tp-A vs Estreptoquinasa Vs rt-PA mas Estreptoquinasa.

1991: ISIS - 3 -: Estreptoquinasa vs rt-PA vs AFSAC. Heparina vs no Heparina.

Estas son algunas de las pruebas que en gran escala se han hecho para evaluar los agentes tromboliticos: la primera de esta lista, el GISSI, reunió cerca de 12,000 pacientes dentro de las doce horas de inicio de los síntomas; mostró que la mortalidad se redujo del 12 al 9% en los pacientes tratados dentro de las tres primeras horas y que hubo un notable decremento en la mortalidad (47%) en los pacientes tratados dentro de la primera hora.

EL TIMI, comparó varias estrategias de administración de la terapia trombolítica: la fase I, comparó Estreptoquinasa contra Activador Tisular del Plasminógeno recombinante después de documentar angiográficamente la arteria ocluida en los pacientes con síntomas de menos de 7 horas de duración: la reperfusión ocurrió en 62% de los tratados con Actylise y en 31% de los tratados con Estreptoquinasa; a los doce meses de seguimiento la mortalidad fué comparable en los dos grupos.

EL TIMI fase IIa, evaluó el papel de la angioplastia inmediata: los pacientes recibieron trombolisis dentro de las cuatro horas del infarto con Actylise e inmediatamente algunos (a las dos horas) ó tardamente (18-40hs) fueron cateterizados y sometidos a Angioplastia Coronaria Trasluminal percutánea. Los pacientes sometidos a Angioplastia tardía, tuvieron menos incidencia de sangrado, como era de esperarse, y por consiguiente,

menos necesidad de transfusión, menos cirugía de revascularización de emergencia. La mortalidad, permeabilidad coronaria y función ventricular al ser egresados los pacientes fué igual. Se concluyó que la Angioplastia inmediata no es necesaria. el TAMI-1- tampoco pudo demostrar beneficios al realizar la Angioplastia inmediatamente al compararla con la tardía.

el TIMI IIb, involucró a 3,262 pacientes, los cuales posterior a la trombolisis fueron cateterizados a las 18-48 hs. y sometidos a Angioplastia las lesiones susceptibles de éste procedimiento y otros pacientes fueron cateterizados y sometidos a Angioplastia solo si se demostraba isquemia residual: 33% del grupo no invasivo requirió cateterismo y solo 13% Angioplastia. El reinfarto, muerte y función ventricular fueron comparables en los dos grupos.

El ISIS -2-, conto con 17,187 pacientes aleatoriamente asignados a manejo con Estreptopneumasa y/o Acido Acetil-Salicílico o ninguno. La mortalidad se redujo 35% en el grupo del Acido Acetil-Salicílico o Estreptopneumasa solos y en 42% en el grupo en el que se administraron los dos.

El ASSET, conto con 5,011 pacientes a quienes se les dió Actylise o placebo mas heparina.

Se han llevado a cabo otras pruebas en gran escala que han mostrado los beneficios de la terapia Trombolítica en la reducción de la mortalidad, el mejoramiento de la función ventricular izquierda al rescatar miocardio en riesgo y en el reestablecimiento del flujo coronario en la arteria (14) ocluida

relacionada con el infarto.

Este último aspecto, el del reestablecimiento del flujo coronario, es quizá uno de los tópicos que ha suscitado los más variados criterios y las más encontradas polémicas.

Hay acuerdo en que los puntos finales en la eficacia de cada trombolítico son:

- La trombolisis arterial coronaria.
- El mejoramiento de la función ventricular.
- La reducción de la mortalidad.

La eficacia de la trombolisis arterial coronaria, puede evaluarse por dos métodos:

- 1) Reperusión: se define como tal, la demostración de oclusión coronaria antes de instaurar el tratamiento y la subsecuente recanalización post-tratamiento.
- 2) Permeabilidad: Es la apertura de un vaso después de iniciación de la terapia trombolítica, en un punto arbitrario de tiempo (15).

Los estudios angiográficos de reperusión, requirieron esperar algún tiempo para realizarlos y pueden no mostrar exactamente la eficacia del trombolítico, especialmente en aquellos que requieren de tiempo para ejercer su acción.

Los estudios de permeabilidad, permiten hacer una evaluación temprana, pero no detectan el 10 al 20% de los pacientes que no tenían un vaso ocluido al inicio o que desarrollaron oclusión posteriormente.

Arbitrariamente se ha escogido al minuto 90 posterior al

tratamiento como el momento en que deberá ocurrir la disolución del trombo; se ha asumido que si el trombo no se ha lizado a los noventa minutos, entonces el beneficio de la terapia sería insignificante. Por lo menos se han hecho seis estudios de reperfusión angiográfica y once de permeabilidad.

Existen algunos estudios que asignan a la Estreptoquinasa intracoronaria, un índice de reperfusión del 70-75%, a la Estreptoquinasa intravenosa del 50 al 60%; al APSAC del 60-70%; a la Uroquinasa del 60%; a la prouroquinasa de cadena simple del 60-70% y al Actylise del 65 al 80%.

Sin embargo la verdadera incidencia de reperfusión, ha sido problemática por diferentes razones:

- 1) Se ha confundido permeabilidad con reperfusión.
- 2) El tiempo entre el angiograma basal y el de control tiene mucha variabilidad en los diferentes estudios.
- 3) Existe una gran cantidad de pacientes que se encuentran en medio de los diferentes criterios. Cuando el angiograma basal no se usó como criterio de inclusión para los estudios, entonces la población que se incluyó podría tener pacientes con suboclusiones totales. Además los criterios electrocardiográficos varían entre los estudios: elevación del ST, depresión del segmento ST, no definición de este aspecto.
- 4) No se define claramente reperfusión o se incluyen reperfusiones transitorias que luego se reocluyen en los primeros 90 minutos.

El TIMI - 1 (8), estableció cuatro grados como criterios angiográficos de reperfusión, a partir del angiograma basal.

Grado 1: Penetración parcial del medio de contraste mas allá de la obstrucción, pero con llenado incompleto de la arteria relacionada.

Grado 2: Reperfusión parcial u opacificación total de la arteria distal, pero con baja velocidad de llenado y aclaramiento comparada con las coronarias.

Grado 3: Reperfusión completa. Llenado completo, rápido y aclaramiento igualmente rápido.

Es evidente que el angiograma coronario, pre y post tratamiento, tiene un gran peso en la valoración de la efectividad del trombolítico; sin embargo, hay otros aspectos a tener en cuenta. Sobre todo si se dá un significado amplio al adjetivo efectividad: La movilidad de la zona irrigada por la arteria relacionada; la participación del fenómeno de confusión o hibernación miocárdica en la evaluación de la función ventricular; la medición de la función ventricular como criterio de efectividad; la evaluación del metabolismo del area comprometida para medir el grado de isquemia o de necrosis.

En la práctica clínica, la realización de angiograma pretrombolítico, post-trombolítico ha cedido su espacio a la valoración de la reperfusión mediante otros criterios.

Ya en 1975 Marvin R. Blumental, empleando estudios de oclusión coronaria en perros, observó que las manifestaciones electrocardiográficas de necrosis, pueden aparecer horas después

de iniciarse los signos anatómicos de necrosis miocárdica (16).

En 1981, se sugirió que la reperfusión de una coronaria obstruida, relacionada con el infarto, puede acelerar la aparición y también la extensión de un patrón de infarto (17).

De esta forma, se inician otra serie de trabajos que buscan explorar y fundamentar criterios clínicos, electrocardiográficos, de laboratorio o de gabinete; que permitan establecer, con la mayor certeza posible y de manera indirecta, la efectividad del tratamiento trombolítico. Algunos de esos criterios son:

- 1) Cese súbito del dolor anginoso.
- 2) Arritmia ventriculares de reperfusión.
- 3) Regresión del segmento ST elevado.
- 4) Elevación brusca y precoz de los niveles Creatínfosfoquinasa.
- 5) Cambios en la función ventricular.
- 6) Establecimiento temprano de onda Q de necrosis.
- 7) Radionúclidos para evaluar el riego coronario.
- 8) Ventriculografía de contraste.
- 9) Tomografía computada con emisión de un solo fotón.
- 10) Estudios de post-potenciales.
- 11) Vectocardiograma computado del complejo QRS y del Segmento ST.
- 12) Evaluación de las curvas de liberación de mioglobina.
- 13) Evaluación de las curvas de liberación de la fracción MB de la creatínfosfoquinasa.

- 14) Evaluación de las curvas de liberación de los productos líticos del fibrinógeno.
- 15) Evaluación de la reperfusión sobre sistemas de puntuación electrocardiográfica.
- 16) Diferentes combinaciones de ellos.
- 17) Mapeo electrocardiográfico con 48 o 60 electrodos.

Son bastantes los métodos que se han usado para la valoración indirecta de la reperfusión. La aplicación de un agente trombolítico requiere de un sistema logístico complejo: transporte efectivo, servicios de urgencias adecuados, laboratorio de cateterismo que funcione las 24 horas, personal capacitado para estudios hemodinámicos. Bajo condiciones aceptables el tiempo mínimo que transcurre entre la identificación del problema y la iniciación del trombolítico es de 60 a 90 minutos (18). El contar con todos éstos elementos, no es una característica generalizada en nuestro medio, de ahí, que se haga uso de criterios no angiográficos para la evaluación de reperfusión.

De todos estos métodos, por su accesibilidad, relativa facilidad para la evaluación y una práctica universalidad en su definición conceptual: los que más se usan son:

- Cese del dolor anginoso.
- Disminución de la elevación del segmento ST.
- Arritmias de reperfusión.

- Incremento brusco, temprano y posterior decremento de la creatinfosfoquinasa (lavado enzimático) en las primeras 24 horas.

No todos igualmente sensibles y cada uno con sus salvedades que es preciso tener en cuenta al hacer uso de ellos como indicadores indirectos de reperfusión.

ANGINA DE PECHO

La angina es uno de los signos clínicos cuya desaparición posterior a la aplicación del trombolítico, se ha tomado como dato indirecto de reperfusión.

Descrita por Heberden (19), se han hecho estudios que buscan aclarar su fisiopatología (20) al igual que estudios para valorarla como criterio indirecto de reperfusión algunos de los cuales indican incluso que es el incremento del dolor el que marca una reperfusión exitosa (21).

Dado que no forma parte de los índices que se estudian en el presente trabajo, no se abundará más respecto a ella.

SEGMENTO S-T

La secuencia temporal de la isquémica miocárdica, se considera que se inicia por alteraciones en el flujo sanguíneo y/o por incremento en la demanda miocárdica de Oxígeno seguido de la

disfunción miocárdica, anomalías electrocardiográficas del segmento ST y finalmente la angina: lo que se ha denominado: "la cascada isquémica de Nesto" (22).

Las características que asume el segmento ST durante el tratamiento trombolítico, en especial el decremento del mismo, es uno de los signos electrocardiográficos que se han usado como criterio de reperfusión.

El segmento ST y la onda T, se alteran en forma característica a consecuencia de la isquemia y lesión del miocardio. La Lesión Miocárdica, significa una alteración histológicamente reconocible: los signos electrocardiográficos de isquemia y lesión, son en principio reversibles y no significan todavía necrosis miocárdica (23).

La lesión del miocardio, da lugar especialmente en las zonas limítrofes del territorio infartado a la denominada: corriente de lesión, que es idéntica a la deformación monofásica del electrocardiograma (ST elevado). El vector de lesión, que corresponde a una disminución de la polarización se dirige desde el punto isoelectrico hacia el centro de la lesión en los casos de lesión transmural y subepicárdica y del centro de la lesión hacia el punto isoelectrico en la lesión subendocárdica.

En el estadio agudo de un infarto transmural aparece una intensa elevación del segmento ST a partir de la rama ascendente de la onda R, esta elevación es convexa hacia arriba (en cúpula) o en meseta y engloba la onda T. Así pues, el segmento ST y la onda T, se unen en una misma deflexión, el punto de unión se conoce

como el punto J (junction).

Para explicar el desplazamiento del ST, se han elaborado dos conceptos:

- 1) El de la "corriente diastólica de lesión", el cual postula que la lesión localizada se asocia con una corriente que parte de la zona sana a la lesionada, produciendo un desplazamiento hacia abajo del segmento TQ que inmediatamente es desviado hacia el nivel de control por el capacitor acoplado al amplificador del Electrocardiograma. Cuando el corazón se despolariza (incluyendo el área con lesión) el segmento ST se eleva con respecto al segmento TQ que está deprimido pero rectificadado (isoeléctrico).
- 2) El concepto de "corriente sistólica" de lesión propone que durante el segmento ST el corazón normal se despolariza pero el área lesionada es sometida a una repolarización temprana, resultando en un flujo de corriente que parte del área lesionada más positiva, hacia el área sana más negativa, con lo que ocurre una verdadera elevación del segmento ST (24).

Los últimos estudios indican que durante la lesión, ambas corrientes se presentan, que la corriente diastólica predomina mientras que la sistólica juega un papel menor, y que la magnitud de la corriente se modifica por la Frecuencia cardiaca.

Los beneficios de la terapia trombolítica se han relacionado

bien al grupo de pacientes que presentan elevación del Segmento ST u ondas Q de infarto por dos razones:

- 1) Muchas pruebas trombolíticas, excepto los estudios de mortalidad en gran escala, restringen la entrada de pacientes a aquellos que presenten elevación del segmento ST.
- 2) Los estudios angiográficos de DeWood, han mostrado cerca del 90% de incidencia de oclusión total y de trombo coronario en este grupo de pacientes (26). La correlación de trombo intraluminal es muy débil con los pacientes que presentan depresión del segmento ST o cambios en la onda T.

Hay poca discusión acerca de aplicar terapia trombolítica en pacientes que se presentan tempranamente con 1,2mm o más de elevación del segmento ST, en dos derivaciones electrocardiográficas contiguas, a menos de que exista contraindicación definitiva para el procedimiento.

En el campo en donde existe discusión, es en lo que ocurre con el segmento ST, con su elevación, en los minutos posteriores a la aplicación del trombolítico, y a su validez como signo de efectividad del tratamiento, signo electrocardiográfico de reperfusión.

Hay múltiples estudios que han centrado su atención en los cambios electrocardiográficos post-reperfusión. Timmis y colaboradores realizan un estudio en 35 pacientes en los que se

aplica Estreptoquinasa para el tratamiento del Infarto miocárdico y observan una disminución del segmento ST estadísticamente significativa en los reperfundidos (27).

Bianke y colaboradores (28), observaron que había un cambio significativamente menor, tanto del desplazamiento máximo del segmento ST como de la suma de los desplazamientos del mismo después de reperfusión, en comparación con 22 pacientes sometidos a tratamiento convencional.

En otro estudio, Goldberg y colaboradores (29) vieron que la reperfusión producía una rápida normalización de la corriente de lesión.

Existen muchos estudios reportados que evalúan al segmento ST como criterio de reperfusión. A continuación se anotará lo relevante de ellos, especialmente haciendo énfasis en los métodos que precizan, la sensibilidad y especificidad que obtienen, las fórmulas estadísticas que se proponen y los criterios que toman acerca de la positividad o no.

No son todos los estudios existentes en la literatura, sinembargo, son representativos de los distintos criterios.

- 1) Reducción en la elevación del segmento ST en el 50% o más dentro de los 90 minutos después del inicio de la trombolisis.
- La disminución del segmento ST mayor o igual al 50% en los primeros 90 minutos, se asocia con reperfusión exitosa en el 97% de los pacientes. El segmento ST tuvo

un 82% de especificidad y un 89% de sensibilidad para esto (30).

- Stefan y colaboradores, reportan una sensibilidad del 60% (31). Kircher y colaboradores la reportan del 52% (32).
- 2) Solo la normalización total de la elevación del segmento ST da muy alta probabilidad de permeabilidad, pero este hallazgo no es muy común (6% de los pacientes).
- 3) La reperfusión exitosa se asocia con una rápida recuperación del segmento ST hacia el "estado basal" (se considera "estado Basal" como el nivel medio del segmento ST después de 2 o 4 horas de un periodo sin cambios en la tendencia del mismo). Los pacientes con reperfusión tuvieron un tiempo de recuperación de 55 ± 32 minutos y los no reperfundidos lo tuvieron de 219 ± 141 minutos.

El logro del estado estable a los 100 minutos post-trombolítico, predijo una reperfusión con un 89% de sensibilidad y 82% de especificidad.

- 4) El valor del segmento ST pre y post-tratamiento, se midió y se calculó como una proporción del valor control y este índice se denominó: Cambio Fraccional:

$$\frac{M_1 - M_2}{M_1}$$

Cuando hay reversión completa de la elevación del segmento ST, el cambio fraccional es uno (1) o cerca de

1. Si el ST permanece elevado, el cambio fraccional es alrededor de cero.

Cuando el ST en vez de disminuir se incrementa por extensión del infarto, el cambio fraccional es negativo. Un cambio fraccional de 0.5, es el mejor valor para separar aquellos casos con reperfusión de los sin ella.

El cambio fraccional puede ser usado dentro de las siguientes fórmulas de discriminación lineal:

$$\text{-reperfundido: } -2.80 + (1.21 \times \text{CF}) + (0.28 M_1) - (0.87 \times M_2)$$

$$\text{-No reperfundido: } -7.91 + (0.97 \times \text{CF}) + (0.57 \times M_1) + (2.64 \times M_2)$$

(33). El paciente se considera como perteneciente al grupo de reperfundido o no de acuerdo con la fórmula que le dé el valor más alto.

La especificidad y sensibilidad del cambio fraccional mayor o igual a 0.5 para la detección de reperfusión fue de 67 y 93%. La especificidad y sensibilidad del cambio fraccional usando el análisis de discriminación lineal fue de 93% y 100%. (34).

- 5) La disminución del segmento ST mayor o igual al 25% en forma temprana fue 97% sensible y 43% específica para reperfusión. La imposibilidad de distinguir el 25% indica oclusión coronaria persistente (35).
- 6) La rápida resolución de la suma de elevación del segmento ST mayor de un 50% ocurrida durante la primera hora post-tratamiento, es un signo clínico de reperfusión (36).

Como vemos existen diversos trabajos que se han abocado a la valoración de este parámetro; con mayor o menor sensibilidad o especificidad cada uno encuentra que la disminución del ST post-trombolisis guarda una relación estrecha con la obtención de permeabilidad siempre y cuando no existan situaciones que nulifiquen este signo electrocardiográfico como alteraciones metabólicas (hipercalcemia), Bloqueos de rama, marcapaso, pericarditis.

La valoración del ST mediante el cambio fraccional y el uso de éste en fórmulas de regresión lineal, parece ser un método sencillo, fácil de usar y con sensibilidad y especificidad adecuadas como para usarlo en la valoración de este parámetro.

Es importante anotar que algunos estudios en los que se valora el ST, han usado el monitorio Holter con programas específicos para el análisis de este segmento; sin embargo también se hace uso del electrocardiograma de doce derivaciones con éste mismo objetivo, dado que es accesible, fácil de realizar y evaluar.

CREATINOSFOQUINASA

La pérdida de la integridad funcional del sarcolema, es el denominador común para la liberación a la circulación de los constituyentes citoplasmáticos (AST, DHL, CPK).

Especies de bajo peso molecular, como la mioglobina también son liberadas pero tienen un rápido aclaramiento renal.

La liberación de enzimas citosólicas por parte del miocardio en la circulación, es equivalente de muerte celular cuando la causa de la liberación es la isquemia.

La actividad sérica de creatinfosfoquinasa excede el rango normal a las 4-8 Hs posterior al inicio del Infarto Miocárdico y declina a lo normal a los 3 o 4 días. El pico máximo de creatinfosfoquinasa tiene una variación muy amplia: puede ser tan temprano como 8Hs o tan largo como 58Hs después del inicio del dolor (37).

El pico, en promedio, ocurre a las 24Hs, sin embargo, éste puede obtenerse más temprano en los pacientes en quienes se ha logrado reperfusión como resultado de la administración de trombolítico o por recanalización mecánica o espontánea; el piso ocurre alrededor de las 12Hs en tales casos (38) (39).

De la Creatinfosfoquinasa, se han identificado tres isoenzimas por medio de electroforesis: MM, BB, MB. Los extractos de cerebro y riñón, contienen principalmente la isoenzima BB; el músculo esquelético MM y el músculo cardíaco MB y MM. La MB está presente en menor proporción en el intestino delgado, lengua, diafragma, útero y próstata.

Aunque la MB puede elevarse por otras causas (cirugía en los órganos que la contienen, ejercicio extenuante), puede considerarse que su incremento es debido a un Infarto Agudo Miocárdico.

Otra sustancia que se libera, es la proteína mioglobina. Se libera a partir de células lesionadas y se puede detectar en la

circulación por horas después del inicio del Infarto miocárdico. Los niveles pico de mioglobina se alcanzan muy temprano (3Hs con una media de 11); más temprano que la creatinfosfoquinasa. Sin embargo, el tiempo de aparición, el nivel pico y la duración de cantidades detectables de mioglobina, no correlaciona bien con la estimación clínica de la gravedad del Infarto. Ella se excreta rápidamente en orina.

Entorno a estas tres sustancias (creatinfosfoquinasa, la fracción MB, y la mioglobina), se han realizado estudios encaminados a ver su comportamiento como marcadores de reperfusión miocárdica posterior a la aplicación de la terapia trombolítica.

Al igual que sucede con la elevación del segmento ST, se han enunciado una serie de criterios y se han obtenido una serie de conclusiones, las cuales se enumeran a continuación:

- 1) Si la máxima actividad de la creatinfosfoquinasa, se da dentro de las doce horas después del inicio de la trombolisis, se considera compatible con reperfusión y este criterio tiene un 84% de sensibilidad y 75% de especificidad (40).
- 2) Un criterio para valorar la reperfusión, es la rapidez de liberación de creatinfosfoquinasa dentro de los primeros 90-120 minutos del tratamiento (41).
- 3) Otro criterio, es la pendiente de la curva inicial de liberación de Creatinfosfoquinasa dentro de los primeros 90 minutos.

4) El abrupto incremento inicial de la creatinfosfoquinasa y a partir de éste se desprenden varios índices:

- Índice absoluto de incremento durante la primera hora posterior a la reperfusión, determinado como:

$$\frac{(\text{primera elevación}) - (\text{valor basal precedente}) \times 60}{\text{tiempo en minutos}}$$

$$\frac{(\text{primer valor elevado}) - (\text{segundo valor elevado}) \times 60}{\text{tiempo en minutos entre los dos}}$$

- Índice relativo de incremento durante la primera hora

$$\frac{\text{Índice absoluto de incremento}}$$

$$\text{PICO DE CPK} - \text{último v/r basal}$$

- El último valor basal, se consideró que reflejaba el inicio del incremento de la actividad enzimática cuando el índice de incremento entre el valor basal y la primera elevación, fuera más empinado que el incremento entre el primero y segundo valores elevados.

- Los datos aportan que cuando se consiguió la reperfusión, ésta fue seguida por un inmediato y rápido incremento en la creatinfosfoquinasa, o por una inmediata aceleración del índice de incremento cuando la actividad estuviese ya incrementada.

Los autores de este estudio concluyen:

a) La arteria permanece ocluida cuando:

No hay incremento durante las 2 1/2hs posteriores al tratamiento. O cuando el índice absoluto de incremento es menor o igual a 300/Lt/Hora; el índice relativo de

incremento no excede el 5% del pico de creatinfosfoquinasa.

- b) Hay recanalización: cuando hay un abrupto incremento inicial de por lo menos 500/Lt/hora (usualmente mayor de 1000/Lt/hora.)
 - c) La arteria estaba previamente permeable cuando la creatinfosfoquinasa está ya elevada y la actividad continúa incrementándose y decreceta como reperfundida (42).
- 5) El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento al pico enzimático fue menor en los reperfundidos: 10.7 ± 5.5 hs contra 14.9 ± 5.9 hs (43).
 - 6) En el grupo reperfundido, el pico máximo se dió a las 8.4 ± 0.5 hs y en el no reperfundido a las 21.8 ± 1.1 hs (44).
 - 7) El tiempo pico en los niveles séricos de Creatinfosfoquinasa fracción MB después del inicio de los síntomas, fue significativamente menor en el grupo trombolizado: 17.9 hs vs 19.3 hs (45).
- B) El pico entre las 8 y 11 horas posterior al trombolítico, sugirió reperfusión; en los pacientes no reperfundidos el tiempo medio de la CPT fue de 20.1hs; en los reperfundidos el tiempo medio fue de 14.3hs, y en los pacientes con suboclusión el tiempo medio fue de 16.1hs. El pico temprano, dentro de las primeras 4hs, es altamente sugestivo de reperfusión (46).

En general, los estudios muestran que la reperfusión se asocia con un incremento rápido de los niveles de creatinfosfoquinasa alcanzando su máximo pico a las 12 horas o menos, no se menciona en los estudios qué sucede después de que se alcanza el máximo pico, lógicamente las siguientes determinaciones deben mostrar valores progresivamente menores en forma rápida, que es lo que se ha denominado el lavado enzimático, el cual debe completarse en las doce horas siguientes.

ARRITMIAS DE REPERFUSION

Las alteraciones eléctricas de la isquemia, origina arritmias por los siguientes mecanismos:

- 1) Arritmias por mecanismos locales: cuando un grupo celular tiene alteraciones en sus propiedades eléctricas y adquieren automatismo propio o actividad repetitiva. Esto puede ser por acidosis local, incremento del Calcio intracelular. La acumulación de Calcio intracelular puede generar postpotenciales que pueden desencadenar actividad repetitiva.
- 2) Arritmias por corriente de lesión: las alteraciones del potencial transmembrana originadas en el área isquémica dan lugar a que se constituyan gradientes de potencial entre las células isquémicas y las del área normal vecina permitiendo el paso de corriente eléctrica de una a otra área hasta que se incrementa la resistencia y se

desacoplen. Durante la diástole, el flujo de corriente va del área sana a la isquémica y en sístole al contrario. Los mecanismos por los que la corriente de lesión puede generar arritmias son tres:

- a) Arritmias por reexcitación local.
 - b) Arritmias por inducción de actividad ectópica por aumento de la pendiente de la fase de despolarización espontánea (fase 4).
 - c) Por incremento de los postpotenciales que se favorecen por las catecolaminas.
- 3) Arritmias por mecanismo reentrante: se dan cuando en el interior del área isquémica hay zonas de bloqueo unidireccional o conducción enlentecida. La reexcitación de una zona normal puede ser también de segmentos que anterógradamente presentaban un bloqueo de conducción. La perpetuación de éste mecanismo reentrante originaría arritmias ventriculares sostenidas.

El reestablecimiento de la circulación en un área previamente isquémica, produce profundos cambios electrofisiológicos y metabólicos, tanto en las células isquémicas, como en las normales que serán responsables de las arritmias. Estas alteraciones son consecuencia del cambio brusco en el sustrato electrolítico y metabólico del espacio extracelular producido por el arrastre o lavado que ocurre la reperfusión. El reestablecimiento de la concentración desigual de potasio, del pH local, determinan una recuperación heterogénea del potencial de reposo de la membrana

entre células vecinas. en el génesis de las arritmias por reperfusión debe considerarse el hecho de que durante la isquemia se incrementa el número de receptores alfa adrenérgicos y por tanto, en el momento de la reperfusión, existirá una aumentada concentración de Calcio inducido por aquéllos que pueden ocasionar arritmias por mecanismos focales. También la difusión de Potasio e hidrogeniones hacia el intersticio del área normal, podría inducir actividad repetitiva en las células del área sana y por tanto, arritmias ventriculares. De los fenómenos focales de aumento del automatismo y de aparición de actividad repetitiva, se da el Ritmo Idioventricular acelerado.

El término Ritmo Idioventricular Acelerado, caracteriza a una manifestación electrocardiográfica formada por:

- 1) Aparición de 3 o más complejos ventriculares sucesivos con frecuencia entre 50-120 por minuto.
- 2) Inicia con un intervalo de acoplamiento prolongado precedido por un latido sinusal que frecuentemente, pero no siempre, termina por que el ritmo sinusal es capaz de capturar a los ventrículos.

Se debe restringir de la taquicardia ventricular lenta la cual tiene las siguientes características:

- 1) Frecuencia entre 50 y 120 por minuto.
- 2) Corto intervalo de acoplamiento al latido sinusal precedente.
- 3) Mas irregularidad.
- 4) Cesación abrupta del ritmo ventricular.

Durante la reperfusión, se pueden dar diferentes configuraciones del Ritmo Idioventricular acelerado. Antes de la terapia trombolítica, el ritmo idioventricular acelerado tenía una incidencia del 0-46%. Con el uso de los trombolíticos, se sabe que esta arritmia ocurre especialmente en la restauración del flujo, que siempre se acompaña de elevación enzimática que indica necrosis miocárdica. Aparentemente tanto la necrosis como la reperfusión, son necesarias para inducir el Ritmo Idioventricular acelerado. El Ritmo idioventricular acelerado, se podría usar para reconocer la reperfusión con o sin trombolítico, según su configuración:

- Configuración múltiple y QRS estrecho: DA
- Configuración de Bloqueo de Rama Izquierda: excluye a la Circunfleja como brazo ocluido.
- Eje entre 0-180: es improbable que la Coronaria Derecha este ocluida.

Dentro de los estudios que se han hecho para valorar el uso de arritmias como marcadores de reperfusión, los hallazgos varían:

- 1) Presencia de Extrasístoles ventriculares y de Ritmo Idioventricular acelerado en forma significativa en los pacientes tratados con Estreptoquinasa (47).
- 2) Más arritmias ventriculares en pacientes con signos de reperfusión (48).
- 3) Presencia de más arritmias en general en los pacientes reperfundidos (49).

- 4) Presencia de Ritmo Idioventricular acelerado, significativamente en los pacientes reperfundidos (50%).
- 5) 62% de sensibilidad y 87% de especificidad para valorar la permeabilidad de la arteria relacionada (51).

Se han valorado distintas arritmias, sin embargo la que ha mostrado alguna consistencia, es el Ritmo Idioventricular Acelerado y la Bradicardia sinusal en el caso de los infartos inferiores, para ser tomados como marcadores de reperfusión; sin embargo éste signo electrocardiográfico, es tal vez difícil de documentar al menos que se use el monitorio Holter durante las primeras horas de aplicación del trombolítico.

Cómo se enumeró al principio, existen muchos más criterios clínicos, electrocardiográficos, de laboratorio, de gabinete, de Medicina Nuclear, que, independientemente de el estudio Hemodinámico, el cual documenta en forma fehaciente, la permeabilidad de la arteria relacionada, estos otros criterios, evalúan la reperfusión, cada uno desde su campo y es muy abundante la literatura al respecto, sin embargo hacer un análisis aquí de ellos, sería algo fuera del propósito del presente trabajo.

Finalmente, se πρέπει consignar algunos criterios acerca de la localización electrocardiográfica del infarto y su correlación con la arteria involucrada.

LOCALIZACION	DERIVACIONES	ARTERIA MAS FRECUENTEMENTE OCUIDA:
Anteroseptal	V1-V2	Descendente anterior, septales.
Anteroapical	V2-4	Descendente anterior o sus ramas.
Anterolateral	V4-5, DI y a VL	Descendente anterior tercio medio o Circunfleja
Anterior extenso	V1-6	Descendente anterior proximal.
Lateral alto	DI, a VL	Circunfleja.
Inferior	DII-III-aVF	Coronaria derecha, CA.DA
Posterior	Imagen en espejo V1-2, V7-B	Descendente posterior.
Ventriculo derecho	V1, V2R, V4R	Coronaria Derecha.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de los trombolíticos para el manejo del Infarto Miocárdico es una herramienta terapéutica que ha venido teniendo una difusión cada día más amplia, planteándose su utilización ya fuera de los laboratorios de hemodinámica o de las unidades de terapia intensiva, utilizándose ya no solo en los servicios de Urgencias, sino incluso, en las Unidades móviles de Terapia Intensiva. Los agentes trombolíticos, al igual que lo que sucede con otros medicamentos, han tenido distintas generaciones, encontrándonos ahora en la tercera generación: combinaciones sinérgicas como rt-PA + scu-PA, o aquellos producidos por la ingeniería genética conocidos como "híbridos" (15). Junto a los propósitos finales del uso de estos agentes, como son la consecución de la trombolisis, la mejoría de la función ventricular y la disminución de la mortalidad; subyace también, el deseo de incidir, desde fuera, en un proceso de oclusión coronaria limitando su daño y deteniéndolo antes que se tornen irreversibles en forma absoluta, los cambios celulares generados por la hipoxia y la disminución de los sustratos metabólicos. La búsqueda de los signos clínicos, de gabinete o de laboratorio que habien de la efectividad del tratamiento, ha conducido a la elaboración de infinidad de estudios que evalúan los diferentes parámetros para tomarlos como indicadores de reperfusión exitosa.

En nuestro hospital, algunos de esos parámetros, han sido: disminución del segmento ST, arritmias de reperfusión, pico

temprano de Creatinfosfoquinasa, establecimiento temprano de la onda Q, desaparición del dolor, limitación electrocardiográfica de los cambios o de la pérdida de vectores, Uso de la medicina Nuclear; y estudio hemodinámico temprano para evaluar la reperfusión. Sin embargo, una cantidad considerable de pacientes trombolizados, dentro de un periodo menor a cuatro horas de inicio de la sintomatología, se han considerado como "sin criterios de reperfusión" y son pocos los pacientes que se consideran como poseedores de signos positivos para la misma. A partir de este hecho, surge la inquietud de valorar lo que a nivel teórico existe acerca de la Trombolisis y la reperfusión como se consigna en los antecedentes científicos; inicialmente valorar el comportamiento de los signos indirectos de reperfusión en nuestros pacientes, ver lo obtenido en el estudio hemodinámico. Valorar hasta qué punto, los que se consideraron como no reperfundidos, el comportamiento de los signos sugiera una realidad diferente; relacionar estos signos con la permeabilidad de la arteria relacionada en el cateterismo de mediano plazo y con la movilidad de la zona afectada. Este estudio, dadas las características de ser un trabajo retrospectivo adolece de las desventajas inherentes a éste tipo de trabajos; sin embargo, se apoya en la existencia de un protocolo establecido para los pacientes trombolizados y es a partir de él, de donde se extraerá la información.

Los estudios que a nivel mundial se han hecho, acerca de trombolisis y reperfusión, involucran la necesidad de establecer el estado de la anatomía coronaria previa al uso de el

fibrinolítico, durante su uso, posterior a él. ... durante minutos y a las 24hs, evitando así, los sesgos dados por la acción del sistema fibrinolítico natural, por la reperfusión y posterior reoclusión; elementos éstos que no se pueden evaluar con el cateterismo a mediano plazo; sin embargo, el usar un agente fibrinolítico y el evidenciar manifestaciones electrocardiográficas o enzimáticas que se salen de la evolución "normal" de un infarto miocárdico, habla de que estamos incidiendo en la historia natural de este proceso, que es preciso evaluar al paciente así sea tardíamente, que ésta evaluación tiene un valor a la luz del comportamiento inicial de los índices de reperfusión y de este modo, validamos el hacer esta investigación en un protocolo de estudio retrospectivo.

HIPOTESIS

- Ho: El comportamiento de los signos clínicos de reperfusión posteriores a tratamiento trombolítico, está directamente relacionado con la prontitud en la aplicación del mismo, con respecto al momento de inicio de la sintomatología.
- Hi: El comportamiento de los signos clínicos de reperfusión, es independiente al tiempo de aplicación del trombolítico.
- Ho: Los infartos provocados por la obstrucción de la Coronaria derecha, tienen una respuesta menos efectiva a la acción de los trombolíticos que los causados por obstrucción de la Descendente Anterior o la Circunfleja.
- Hi: Los trombolíticos actúan uniformemente en la disolución del coágulo sin importar la ubicación de éste en la arteria relacionada con el infarto.
- Ho: El uso combinado de los criterios clínicos de reperfusión permite establecer con alta seguridad la existencia de la misma.
- Hi: La existencia de reperfusión únicamente es posible establecerla mediante estudio angiográfico.

TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

MATERIAL Y METODOS

I. Universo de trabajo: El universo de trabajo lo constituyen los pacientes sometidos a tratamiento trombolítico entre 1987 y 1991 para Infarto Agudo Miocárdico, cuya evolución se encuentra consignada en los expedientes clínicos existentes en el archivo del Hospital de Cardiología Luis Mendez del Centro Médico Nacional y en el archivo de pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del mismo centro.

II. Criterios de Inclusión:

a) Pacientes sometidos a tratamiento trombolítico para Infarto Agudo miocárdico, durante los años 1987, 1988, 1989, 1990 y 1991.

Criterios de Exclusión:

a) Pacientes sometidos a cardioversión o desfibrilación antes, durante o posterior a la aplicación del trombolítico.

b) Pacientes que habiendo sido trombolizados, no tuvieron seguimiento enzimático, electrocardiográfico o

angiográfico en las horas o días posteriores.

- c) Pacientes que fueron sometidos a Resucitación Cardiopulmonar con masaje cardiaco externo.
- d) Pacientes trombolizados fuera del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional.
- e) Pacientes complicados con bloqueos de rama.
- f) Pacientes con marcapaso.
- g) Pacientes trombolizados inadecuadamente por patologías que simularon Infartos Miocárdico.
- h) Pacientes trombolizados por Angina Inestable.
- i) Pacientes trombolizados por Infartos sin onda Q.

III. Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con seguimiento enzimático, electrocardiográfico inadecuado.
- b) Pacientes con estudio angiográfico incompleto.
- c) Pacientes trombolizados por Infarto Miocárdico en zona previamente infartada.

DEFINICION DE VARIABLES

- 1) **Disminución del Segmento ST:** La elevación del segmento ST, se medirá en el punto J, tomando como línea isoelectrica el nivel TP precedente y en la derivación que marque la mayor elevación del mismo, antes de la trombolisis y a los noventa minutos posterior a la misma en el electrocardiograma de doce derivaciones.
- 2) **Pico de Creatinfosfoquinasa:** se tomarán los valores de creatinfosfoquinasa basales, previos a la trombolisis, y los tomados a las 6, 12, 18 y 24 Horas posterior a la misma y el valor obtenido al retornar a la basal.
- 3) **Arritmias de reperfusión:** Se revisarán las notas del servicio de Urgencias, las notas de ingreso a la unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, las notas de ingreso de la Unidad de Cuidados Intensivos, las notas de revisión, las de ingreso a piso y las de egreso; a fin de buscar consignación de existencia de arritmias ocurridas durante la aplicación del trombolítico o en los noventa minutos posteriores al mismo, revisando los trazos electrocardiográficos y buscando específicamente la existencia de Ritmo Idioventricular Acelerado o de bradicardia sinusal.
- 4) **Permeabilidad Coronaria:** Se revisará el reporte del cateterismo, confrontándolo con las notas de revisión del estudio angiográfico y las notas de Sesiones Médico

Quirúrgicas, con especial atención al estado de la
arteria relacionada.

Como se expresó anteriormente, se tomará la derivación que
inicialmente muestra la máxima elevación del segmento ST, midiendo
la altura del punto J, en milímetros y tomando ésta como
referencia y se evaluará la misma derivación en el
electrocardiograma tomado a los noventa minutos.

Se determinará el cambio fraccional, el valor obtenido al
usar éste índice en las fórmulas de regresión lineal enunciadas en
el diseño estadístico y en los antecedentes científicos.

Cuando la reducción del ST sea menor a 50%, se le dará una
calificación de cero (0) y si es mayor del 50%, se le dará una
calificación de uno (1), para fines de establecer su correlación
con el estudio angiográfico.

Con respecto al reporte angiográfico, la arteria relacionada
podrá estar totalmente ocluida lo que se calificará con cero (0);
podrá estar permeable lo que se calificará con uno (1).

Si el máximo valor de creatinofosfoquinasa ocurre dentro de
las primeras doce horas, se le dará una calificación de uno (1);
si no es así, entonces se calificará con cero (0).

En cuanto a las arritmias, solo se tomará en cuenta, la
presencia de Ritmo idioventricular acelerado o de bradicardia
sinusal dentro de los primeros 90 minutos y en caso de que se
presenten se calificarán con uno (1), y si no se calificarán con
cero (0).

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico, se hará uso de la Estadística Descriptiva para la valoración de las características generales de los sujetos de estudio: tablas, gráficas, medias, desviaciones estandard.

Se usará la prueba de Chi cuadrada para la valoración de variables categóricas con un alfa de 0.05.

Para la valoración de variables cualitativas, se usará la T de Student, con un alfa de 0.05.

En la valoración del segmento ST, se usará igualmente el cambio fraccional aplicado a fórmulas de discriminación lineal: según los siguientes criterios:

$$\text{Reperusión: } -2.80 + (1.21 \times \text{CF}) + 1.28 \times \text{M}_1 - (0.87 \times \text{M}_2)$$

$$\text{No Reperusión: } -7.01 + (-3.07 \times \text{CF}) - 0.57 \times \text{M}_1 + (2.64 \times \text{M}_2)$$

Incluyendo al paciente en uno u otro grupo según el valor más alto obtenido con una u otra fórmula (33).

RESULTADOS

Se revisaron un total de 254 expedientes de pacientes sometidos a tratamiento trombolítico para infarto miocárdico entre 1987 y 1991. Se incluyeron ciento tres pacientes en el estudio, excluyéndose, a ciento cincuenta y un pacientes por diversos motivos consignados en la tabla número uno.

Fueron 85 hombres y 18 mujeres con una edad media de 54.7 años \pm 8.9 años.

Al clasificar los infartos como pertenecientes a la cara anterior o inferior encontramos que 44 (42.7%), fueron de cara anterior y 59 (57.2%) fueron de cara inferior. Los pacientes fueron trombolizados en su gran mayoría con 1'500,000 UI de Estreptoquinasa (97%); en el resto se usó: rt-PA 100mg (5pts) y Estreptoquinasa 750,000 UI en el resto. El tiempo de administración del trombolítico, fue entre 45 a 60 minutos y el tiempo transcurrido entre el inicio del dolor y la administración del mismo fue de 187 \pm 94 minutos.

Todos los pacientes fueron sometidos a estudio hemodinámico a los 9 \pm 4 días. 69 pacientes (67%) presentaban permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto al momento del estudio y 34 pacientes (33%) tenían oclusión al 100% (fig.1).

El análisis de los criterios indirectos de reperfusión, mostró lo siguiente: tuvieron descenso del segmento ST mayor o igual al 50% 68 pacientes (65%); presentaron un pico temprano de los niveles de Creatinfosfoquinasa 80 pacientes (77%); las

arritmias que se buscaron como sugerentes de reperfusión se encontraron en 31 pacientes (30%) 55 pacientes (53%) tuvieron positividad en dos criterios, 18 pacientes (17%) tuvieron positividad para tres criterios (Tabla 2 y 3) (fig.2). La sensibilidad y especificidad para cada uno de los criterios se sumaniza en la tabla 4.

El valor de p para cada uno de los criterios indirectatos no alcanzó significación estadística al ser analizados separadamente; sinembargo, al combinar 2 criterios o 3 criterios, el resultado fué estadísticamente significativo con una p menor de 0.05.

El comportamiento de la curva de liberación enzimática, evidenció tres tipos de curvas (fig. 3).

- I Ascenso rápido (menos de 12hs) descenso rápido (menos de 24hs.)
- II Ascenso rápido (menos de 12hs), descenso lento (más de 24hs.)
- III Ascenso lento (más de 12hs), descenso lento (más de 24hs)

Hubo predominio de la curva tipo II.

El 35% de los pacientes, presentó el máximo pico de creatinfosfoquinasa en un tiempo menor de 6 horas; el 44% lo presentó entre 6 y 12hs., el 21% lo tuvo en un tiempo mayor a 12 hs. En conjunto el 79% de los pacientes, presentó el máximo pico en un tiempo menor a 12hs. (fig.4).

El cambio fraccional en el descenso del segmento ST, fué

significativo en el 85% de los pacientes. El Ritmo Isoventricular acelerado o la Bradicardia Sinusal, se reportaron solo en el 30% de los pacientes. Otro tipo de arritmias reportados fueron: Extrasístoles ventriculares; taquicardia paroxisítica Supraventricular, Taquicardia ventricular, Fibrilación ventricular, Taquicardia sinusal.

DISCUSION

De los resultados obtenidos en el presente trabajo, hay una serie de aspectos que es necesario analizar:

Como se comentó anteriormente, el presente trabajo, es un estudio retrospectivo, el cual trae consigo una serie de problemas inherentes a la recolección de los datos fundamentalmente: ya se consignó en los resultados que fue necesario excluir a 151 pacientes del estudio y en su gran mayoría (81%) fue por datos incompletos o por estudio o seguimiento no adecuados (14%), este hecho, incide obviamente en el tamaño de la muestra.

La edad media de los pacientes fue 54.3 ± 0.9 años predominando los pacientes de sexo masculino en una proporción de 4:1. La mayoría de los infartos correspondieron a la cara inferior (57%) en una proporción de 1.7:1 con respecto a los de la cara anterior; algunos aspectos acerca de esto, se discutirán más adelante.

La mayoría de los pacientes se trombolizaron con un millón quinientas mil unidades de Estreptoquinasa, hubo un grupo menor que recibió 750,000UI o rt-PA, es de anotar que las dosis menores de estreptoquinasa se aplicaron en el periodo de 1987-1988; posteriormente la dosis es de 1.5 millones; algunos estudios plantean que la aplicación de 750 o 1.5 millones de unidades, producen igual grado de hipofibrinogenemia y no hay diferencia significativa en cuanto a los índices de reperfusión (57). El tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la

aplicación del trombolítico, fué entre 3 y 5 horas existiendo casos que se trombolizaron tan temprano como a los 30 minutos o tan tardíamente como a las 7 horas; éstos últimos, fueron excluidos del protocolo de seguimiento de pacientes trombolizados.

La evaluación angiográfica se realizó entre 5 y 15 días de la aplicación del trombolítico existiendo estudios angiográficos inmediatos, en algunos casos, o a las 24 hs en otros. Los pacientes en su gran mayoría, presentaron permeabilidad de la arteria relacionada (67%) lo que se correlaciona con el índice de reperfusión reportado en la literatura para la Estreptoquinasa que va del 50 al 60%.

El 65% de los pacientes, tuvieron disminución significativa del segmento ST y de éstos el 48% presentaba permeabilidad de la arteria relacionada. Sin embargo, no fué posible obtener una relación significativa de la disminución del segmento ST como marcador independiente de reperfusión, lo cual obviamente no invalida este criterio, ya que son múltiples los reportes, con grupos mas grandes y en estudios prospectivos que validan su uso y en este trabajo se obtuvo una sensibilidad y especificidad similar a los reportados en la literatura. Lo que indican los resultados obtenidos a este respecto, es que el poder predictivo del descenso del segmento ST debe reforzarse con la participación de otros criterios indirectos para incrementar su sensibilidad y especificidad.

Se evidenciaron tres tipos de curvas de liberación enzimática; la mayoría de los pacientes tuvieron un pico temprano, en menos de 12 horas, sin embargo, el "lavado enzimático" presentó una tendencia clara a ser una curva de descenso lento.

Algunos autores (52), consideran que el pico máximo de la creatinfosfoquinasa debe ser reemplazado por el análisis de la PENDIENTE de liberación en los primeros 90 minutos del tratamiento. Obviamente, esto implica no solo adecuar los recursos logísticos necesarios para la valoración exacta de los niveles enzimáticos al menos en 3 oportunidades en los primeros 90 minutos, sino, someter éste criterio a un estudio prospectivo.

Las arritmias de reperfusión, fueron las de menor sensibilidad; como se ve en la tabla 4; su presentación en los pacientes fué escasa, lo cual probablemente tenga relación con el hecho de que éste signo electrocardiográfico no es objeto de una búsqueda sistemática y protocolizada en el manejo del paciente transtrombolisis o posterior a ella y que cuando se obtiene es un hecho fortuito o coincidental. La documentación de las arritmias de reperfusión requiere en el mejor de los casos, el monitoreo Holter en las dos horas posteriores al uso del trombolítico o al menos contar con los medios necesarios y las condiciones adecuadas para capturar en un trazo electrocardiográfico las arritmias en el momento en que se presentan.

Se han realizado evaluaciones de los distintos estudios que han abordado el análisis de la arritmia de reperfusión como marcadores de existencia de la misma. En uno de éstos estudios, se planteó que las arritmias de reperfusión eran "mucho ruido acerca de nada", y se exponía que hay inconsistencia en los distintos estudios que analizan este marcador. Ya se vio que éstos fueron las más pobres en cuanto a sensibilidad y especificidad para la detección de permeabilidad; y planteamos que en parte esto radicaba en el hecho de que no se adecúan los recursos logísticos necesarios para su documentación; sin embargo, es necesario adelantar una evaluación, nuestra, para el análisis de la existencia de éstas, tipo de las mismas y su correlación con el estado de la anatomía coronaria. Es probable que se considere que esto ya está hecho, realmente hay muchos estudios al respecto, pero lo que existe no deja una buena claridad sobre el tema.

La sensibilidad y especificidad para éstos criterios, que se reporta en la literatura, es similar a la que se encontró; para el pico temprano de CFI se reporta una sensibilidad de 84% (40) y especificidad del 95% (40); para la disminución del segmento ST, se reporta desde un 52% de sensibilidad (32), 60% (31), 89% (20); y de especificidad desde 43% (35) hasta 82% (20). Para las arritmias se reporta sensibilidad del 63% (51) y especificidad del 87% (51).

El 57% de los infartos fueron de cara inferior; de éstos sólo

el 25% presentó oclusión permanente de la arteria relacionada. Algunos estudios han planteado que la trombolisis en infartos que comprometen la Coronaria Derecha, es menos efectiva que en aquellos que comprometen la Descendente Anterior o la Circunfleja (57).

El TAMI-1, mostró también mayor índice de reoclusión en el subgrupo de infartos que comprometían la Coronaria Derecha.

Esta "resistencia a la trombolisis", como se ha denominado, no se evidencia en éste estudio en el que el 75% de los infartos de cara inferior tenían permeable la arteria relacionada, no se ha definido cual es la causa de ésta resistencia, si la Coronaria Derecha es más propensa a trombos, si tiene que ver la velocidad del flujo en esa arteria o cual es la causa.

Por otro lado, continúa abierta la discusión acerca de el beneficio de trombolizar los infartos inferiores; suena lógico el razonamiento de que si se ha comprobado las bondades de la trombolisis en el manejo del infarto en cuanto a la limitación del daño, mejoría de la función y la sobrevivida; esto se aplica igual a los infartos de cara anterior como de la cara inferior.

El beneficio de los infartos de la cara anterior es evidente y la diferencia con los de cara inferior puede atribuirse al tamaño del área comprometida, al bajo índice de permeabilidad reportado. El ISMI (54) estudio prospectivo que se llevó a cabo

entre Marzo de 1982 y Marzo de 1985, evaluó los efectos de la Estreptoquinasa y placebo dentro de las tres o seis horas después del inicio de la sintomatología y valoró la incidencia de mortalidad a los 21 días; involucró a 1741 pacientes. De este grupo de pacientes, 120 fueron evaluados con respecto a la función ventricular; se encontró que ésta en los pacientes con infarto de la cara anterior que fueron trombolizados, al cabo de tres años era un 10% mejor que la de los pacientes tratados con placebo y que ésta mejoría fue menor en los pacientes con infarto de la cara inferior (55).

Otros investigadores que han hecho aportes a esta discusión, entre infartos anteriores o inferiores, han planteado que es mejor valorar la extensión del infarto, reflejada ésta, en el número absoluto de derivaciones involucradas, que analizar los resultados con base en la clasificación de anterior o inferior (56).

Como se ve, la controversia en este aspecto, es un hecho vigente y que amerita estudios prospectivos. Por otro lado, los resultados del presente trabajo no muestran un comportamiento especial de los criterios indirectos de reperfusión en los infartos de cara inferior comparados con los de cara anterior.

Al realizar el análisis combinado de los 3 marcadores estudiados, se obtuvo un incremento importante en la sensibilidad y especificidad, así como una relación estadísticamente

significativa con la permeabilidad coronaria.

Finalmente, es preciso insistir en que este estudio tomó como parte de su análisis, la evaluación angiográfica de los pacientes, la cual se realizó en la mayoría de los casos, no en forma inmediata; lo cual da oportunidades a la presentación de fenómenos como reoclusión de una arteria reperfundida o permeabilización de una coronaria no reperfundida. Sin embargo, el análisis de nuestra casuística, la evaluación de nuestros procedimientos, la retroalimentación a partir de nuestros resultados, es una labor que debe ser cotidiana en nuestro quehacer como Médicos; no debemos abstraernos de la discusión que anima una infinidad de investigaciones clínicas en otros rumbos del mundo; y en aspectos, que en apariencia son simples, como estos de la disminución del segmento ST o el pico de la creatinfosfoquinasa o las arritmias, debemos volver una y otra vez pues la evidencia teórica, muestra que aún no son tierra firme en el campo del conocimiento de la Trombolisis y el Infarto Miocárdico.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos obtenidos, podemos concluir lo siguiente:

- 1) El uso combinado de los tres marcadores indirectos de reperfusión, es un método con buena sensibilidad y especificidad para la calificación de reperfusión sugiriendo si esta fue exitosa o no.
- 2) La presencia de criterios indirectos de reperfusión identifica a un grupo de pacientes que se beneficiarían de una evaluación más objetiva como es el estudio Hemodinámico completo.
- 3) Es necesario insistir en forma permanente en el correcto seguimiento de los pacientes que han sido sometidos al manejo con trombolíticos, especialmente en las dos primeras horas posteriores al mismo, en las que se dan los cambios electrocardiográficos que tienen valor y en las primeras 24 horas en las que se dan los cambios enzimáticos que interesan para los fines inmediatos de la trombolisis.
- 4) El uso del cambio fraccional, para la valoración del grado de descenso del segmento ST es un método sencillo y útil el cual puede ser aplicado en trazos electrocardiográficos de 12 derivaciones en cualquier lugar en donde se este dando el manejo trombolítico.

- 5) Respecto al pico temprano de la Creatinfosfoquinasa, este estudio mostro que la elevación máxima de la misma dentro de las primeras doce horas tiene un 82% de sensibilidad y 12% de especificidad como marcador de reperfusión.
- 6) Se deben adecuar los recursos necesarios para lograr la documentación de las arritmias que se presenten durante los noventa minutos siguientes a la aplicación del trombolítico a fin de poder valorar el poder real de éstas como marcadores indirectos de reperfusión.

TABLA NUMERO UNO

CAUSAS DE EXCLUSION DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

CAUSA	NUMERO	PORCENTAJE
Datos incompletos	47	31%
Estudio inadecuado	21	13.9%
Trombolizado fuera CMN	37	25.5%
Cardiovertido	23	15%
Trastornos conducción	7	4.6%
Uso de marcapaso	7	4.6%
Trombolizado por causas distintas a Infarto	9	5.9%

TABLA NUMERO DOS

PROMEDIOS DE LA EVALUACION DEL
CAMBIO FRACCIONAL

M 1	M 2	CF	CALIF.
154 (58 pts.), media=2.6	54.87, media=0.9	0.6	1
105.8 (35pts.), media=3.0	80.8, media=2.3	0.2	0

TABLA NUMERO TRES

PRESENTACION DE LOS CRITERIOS INDIRECTOS

CRITERIO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
NO. TOTAL = 103		
Disminución del ST + o = 50%	67	65%
Pico temprano de CPK	80	77%
Arritmias (RIVA o BS)	31	30%

TABLA NUMERO CUATRO

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENCONTRADA

CRITERIO	ENCONTRADO	
	SENSIB.	ESPEC.
Fico Temprano CPK	82%	32%
Disn. del St	70%	47%
Arritmias	36%	82%
CK+ST+Arrit.	97%	94%

FIGURA DOS

Porcentaje de pacientes que tuvieron
cero, uno, dos o tres
Criterios de reperfusión

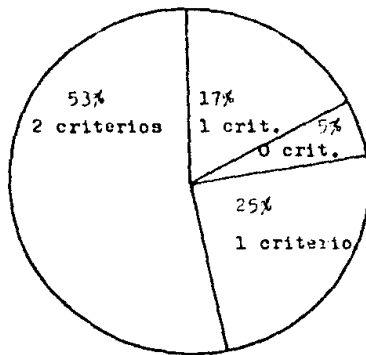


FIGURA TRES
CURVA TIPO LOS

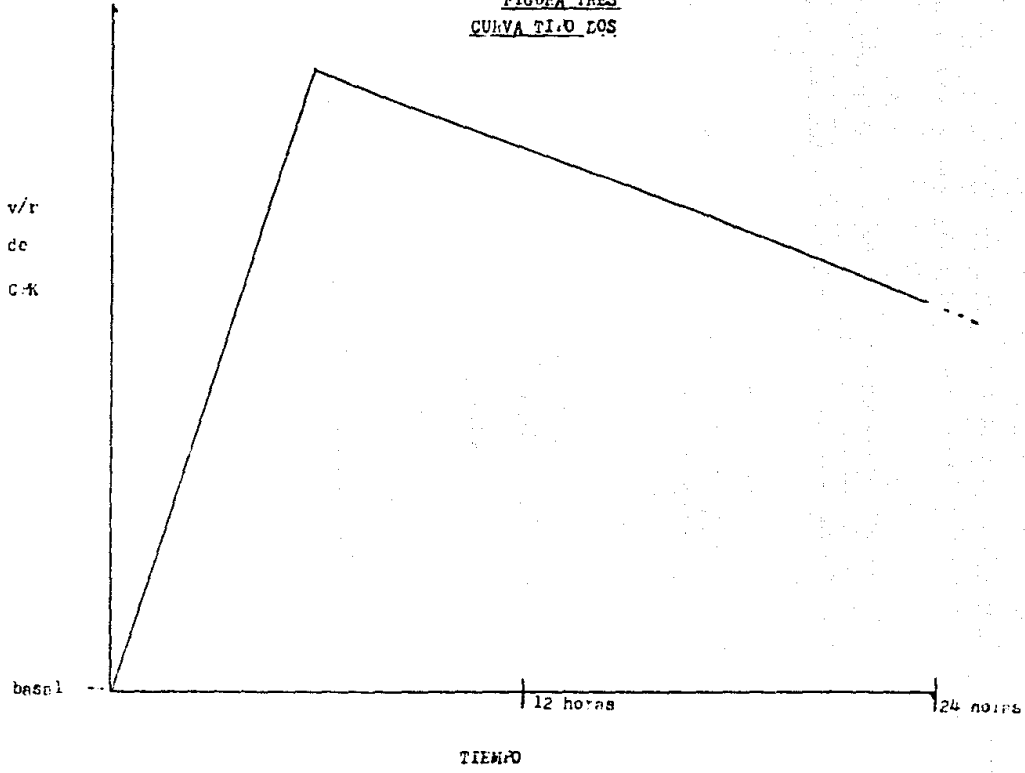


FIGURA TPES
CURVA TIPO TRES

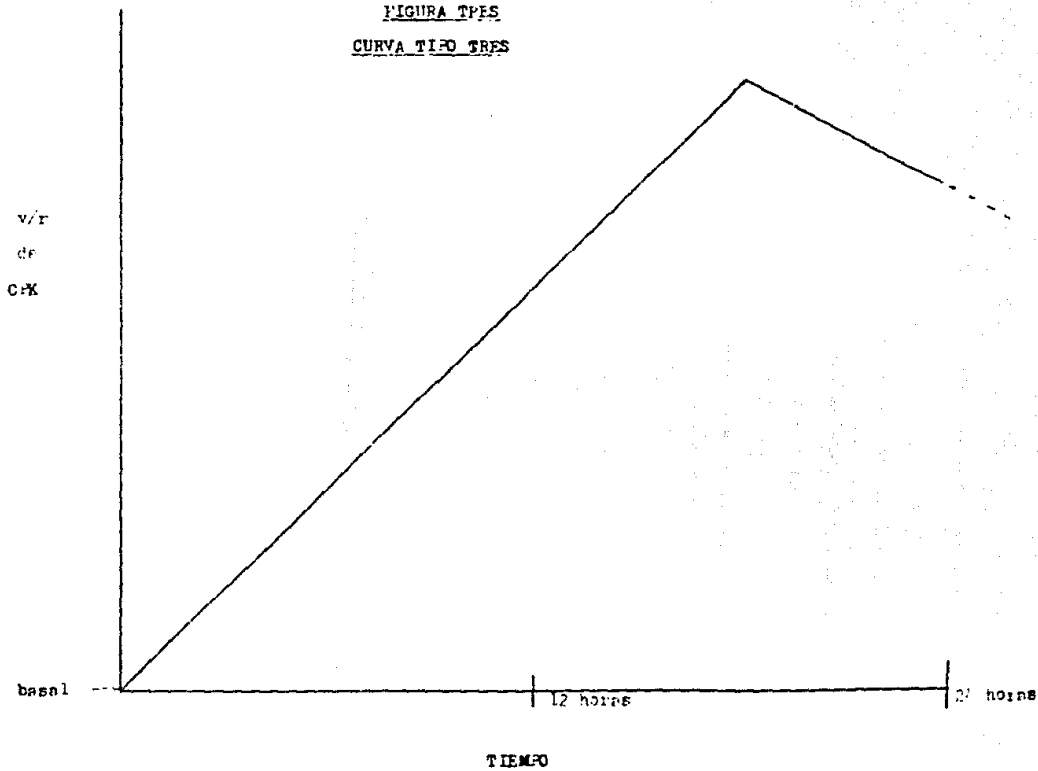


FIGURA TRES
CUEVA TIPO UNO

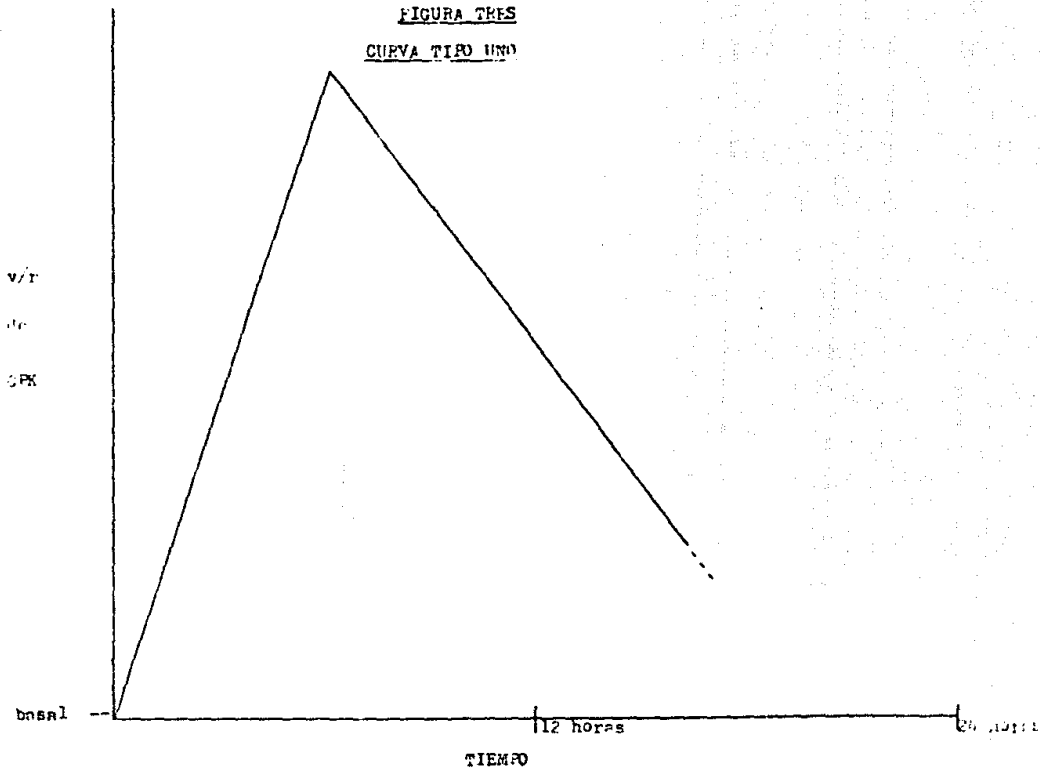
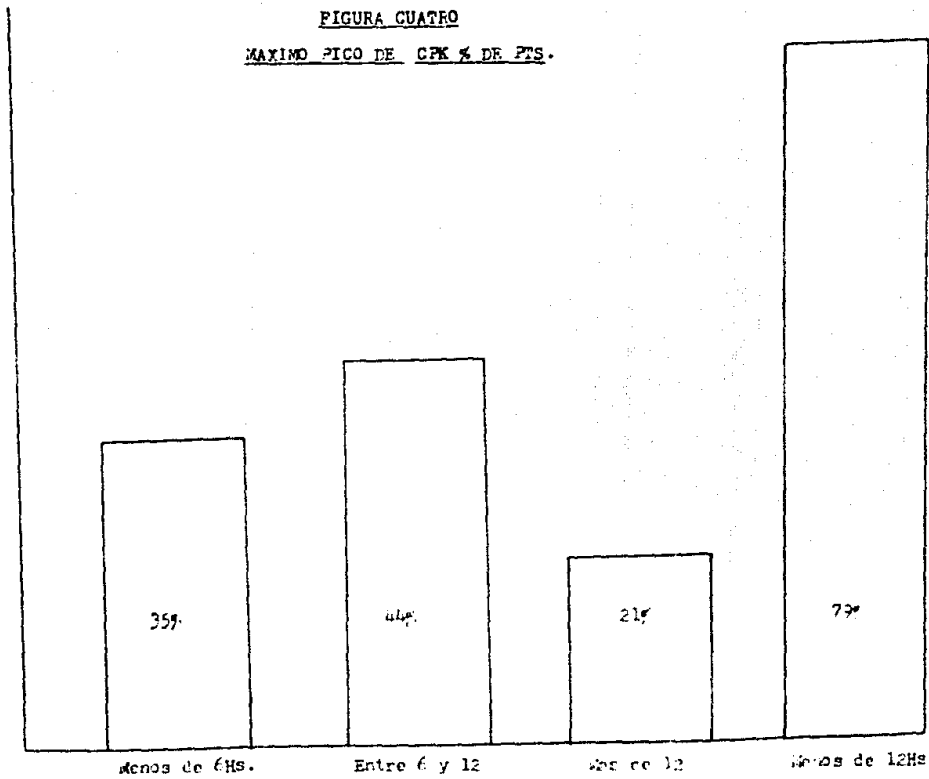


FIGURA CUATRO

MAXIMO PICO DE CPK % DE PTS.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Escudero de la Peña J: Comparación de la administración de Estreptoquinasa intracoronaria vs intravenosa como fibrinolítico en las primeras horas del Infarto agudo del Miocardio. Arch Inst Card Mex. 1984; 54:225.
- 2.- DeWood Ma y col: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980; 303:897-902.
- 3.- DeWood MA y col: Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med. 1986; 315: 417-423.
- 4.- Desterle S. y col: An interventional approach to acute Myocardial infarction. Cardiovasc Rev and Rep 1986 vol 7(11) 934-949.
- 5.- Quick AJ: Hemorrhagic Diseases and Thrombosis. Ed Lea y Febiger, 2a. Ed. pag 19.
- 6.- Wright I y col: Am Heart J 1948; 36; 801-815.
- 7.- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto miocardico (GISSI): Effectiveness of thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1985 1:397-401.
- 8.- The TIMI Study group: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. N Engl J Med 1985 312:932-936.
- 9.- ISIS Collaborative group: Randomized factorial trial of high-dose intravenous Streptolinas. Ec heart J Vol 1987 8:634:42.

- 10.- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico. GISSI-3: a factorial randomized trial of alteplase versus Streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Lancet 1990 336:65-71.
- 11.- AIMS: Effect of intravenous Aspirin on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. Lancet 1988 1:545-48.
- 12.- Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) Collaborative group: Randomized trial of intravenous Streptokinase, oral aspirin, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: Lancet 1988 2:349-360.
- 13.- TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the multicenter ischemic myocardial infarction (TIMI) phase II trial. N Engl J Med 1989 320:619-27.
- 14.- Chesebro J y col: New approaches to treatment of Myocardial Infarction. Am H Jour 1990 45:120, Feb 2.
- 15.- Topol E: Textbook of Interventional Cardiology. W B Saunders Co. 1990, pg 77-111.
- 16.- Blumetal MR y col: Experimental Coronary arterial occlusion and release. Am J Cardiol 1975 36:225.

- 17.- Ganz W y col: Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. Am Heart J 1981 101:4.
- 18.- Swan HJC, Ganz W.: Thrombolysis in acute myocardial infarction. Tissue plasminogen Activator in thrombolytic therapy. Ed. Meira pg 64. 1987. LA ca.
- 19.- Hurst JW. The Heart. Edit. Interamericana VI ed. pg 978.
- 20.- Silven y col: Angina Pectoris like pain provoked by intravenous adenosine in health volunteer. Br Med J 1986 293:227.
- 21.- Manassier JP y col: Intracoronary thrombolysis "paradoxical" increase of Chest pain and ST elevation during reperfusion (cooperative Study): Eur Heart J 1984 5(1):25.
- 22.- Nesto RW y col: The ischemic cascade temporal sequence of hemodynamic electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. Am J Cardiol 1987 59:230-240.
- 23.- Schaub FA y col: Fundamentos de Electrocardiografía clinica. Documenta Geigy 1967.
- 24.- Branwald E. Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. Wb Saunders Co. vol 1 3a.Ed. 1988 pg204.
- 25.- Baye's de Luna. Principios de electrocardiografía. Edit Científico-medica. Barcelona.
- 26.- DeWood MA y col: Prevalence of total coronary occlusion. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. N Eng J Med 1986. 315:417-423,

- 27.- Timmis GC y col: Intracoronary Streptolnase in clinical practice: Am Heart J 1987, 104:925.
- 28.- Blanky H y col: Electrocardiographic changes after Streptokinase-induced recanalization in patients with acute left anterior descending artery obstruction. Circ 1983, 68(1):177.
- 29.- Goldberg RM y col: Limitation of infarct size with thrombolytic agents. DM electrocardiographic indexes. Circ 1983, 68(1):177.
- 30.- Krucoff MW y col: Noninvasive detection of coronary artery patency using continuous ST-segment monitoring. Am J Cardiol 1986, 57:916-22.
- 31.- Stefan H y col: Assesement of coronary artery patency after thrombolytic therapy: Accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive marks. J Am col Cardiol 1991, 18(1).
- 32.- Fincher BJ y col: prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. Am J Cardiol 1987, 59:913.
- 33.- Brown MB: Biomedical computer programs- E-series. BMDP77 Berkeley Ca.
- 34.- Hogg KJ y col: Electrocardiographic prediction of coronary artery patency after thrombolytic treatment an Acute myocardial infarction: use of the ST segment as a non-invasive marker. Br Heart J 1988, 60:275-80.

- 35.- Garano S y col: Reduction in ST segment elevation after thrombolysis predicts either coronary reperfusion or preservation of left ventricular function. Br Heart J 1990, 64:113-17.
- 36.- Barbash G y col: Intermittent, dose-related fluctuations of pain and ST elevation during infusion of rt-PA during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989, July 15:225.
- 37.- Herlitz J y col: Time lapse from estimate onset of acute myocardial infarction to equal serum enzyme activity. Clin Cardiol 1984, 7:437.
- 38.- Lee TH y col: Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1986, 105:221.
- 39.- Ongl L y col: Left ventricular function and rapid release of creatinine kinase MB in acute myocardial infarction Evidence of spontaneous reperfusion. N Engl J Med 1983, 309:1.
- 40.- Stefan H y col: Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive marks. J Am coll Cardiol 1991, 18(1).
- 41.- Garabedian MD y col: Detection of coronary artery reperfusion with CK MB determination during thrombolytic therapy. J Am coll Cardiol 1987, 11:729.
- 42.- Basil S y col: Usefulness of a rapid initial increase in

- plasma creatine kinase activity as a marker of reperfusion during thrombolytic therapy for AMI. Am J Cardiol 1988, 62:20-4.
- 43.- Hackworth R y col: Effect of reperfusion on electrocardiographic and enzymatic infarct size. Am Heart J 1988, 116(4): 903. 1988.
- 44.- Katus HA y col: Noninvasive assesement of infarct reperfusion: the predictive power of the time peak value of myoglobin, CKMB and CK in serum. Eur Heart J 1988, 9:619.
- 45.- ISAM study group: A prospective trial of intravenous streptolinas in AMI. N Engl J med 1:314.
- 46.- Gore JM y col: Peak CK as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in AMI. Am J card 1987, 59:1234.
- 47.- Cercel J y col: Arrhythmias with brief, high-dose intravenous streptolinas infusion in AMI. Eur Heart J 1985, 6:109.
- 48.- Cercel B y col: Time course and characteristics of ventricular arrhythmias after reperfusion in AMI. Am J Cardiol 1987, 59:214-16.
- 49.- Kincher BJ y col: Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy Am J Cardiol 1987, 59:513.
- 50.- Gorgeles A y col: Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thombolytic therapy in

AMI. Am J Cardiol 1988, 61:231.

- 51.- Nicolau J y col: clinical and laboratory signs of reperfusion: are they reliable?. Int J Cardiol 1989, 25:213.
- 52.- Calif RM y col: Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. Ann Intern Med 1988, 109:658-82
- 53.- Bates SR y col: Thrombolysis and angioplasty in Myocardial Infarction (MIAMI-1) trial: influence of infarct location on arterial patency, left ventricular function and mortality. J Am coll Cardiol 1989, 13:12-18
- 54.- The ISAM Study group: N Engl J Med 1986, 314:1465-7.
- 55.- The ISAM Study group: Serial Evaluation of left ventricular function up to 3 years after infarction estimated by radionuclide ventriculography. J Am coll Cardiol 1991, 18:1610.
- 56.- Mauri FG y col.: Effectiveness of Streptokinase in AMI: a problem of Myocardial injury extent rather than infarct site. Data from GISSI trial. Am J Cardiol 1988, 63:1291.
- 57.- Gottlich Ch y col.: Do different doses of IV Streptokinase alter the frequency of coronary reperfusion in AMI? Am J Cardiol 1988, 62:842-46.

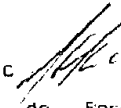
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Vo. Bo.



Dr. ARMANDO MANSILLA OLIVARES
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Cardiología "Luis Méndez"
CMN.

Vo. Bo.

Dr. DAVID BERUMNE KADLUBIC 
Coordinador del curso de Posgrado de
Cardiología, Hospital de Cardiología "Luis
Méndez"

CMN.